

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-58893

(43)公開日 平成5年(1993)3月9日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/40	A D N	7252-4C		
	A B C	7252-4C		
// C 0 7 D 409/06	2 0 9	8829-4C		
(C 0 7 D 409/06				
209:00				

審査請求 未請求 請求項の数 9(全 5 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-22610

(22)出願日 平成4年(1992)2月7日

(31)優先権主張番号 6 5 2 7 0 9

(32)優先日 1991年2月8日

(33)優先権主張国 米国(U S)

(31)優先権主張番号 7 2 7 7 8 6

(32)優先日 1991年7月10日

(33)優先権主張国 米国(U S)

(71)出願人 390039402

ファイザー・インコーポレイテッド

P F I Z E R I N C O R P O R A T E
D.アメリカ合衆国ニューヨーク州 ニューヨ
ーク、イースト・フオーティセカンド・ス
トリート 235

(72)発明者 レランド・デーヴィッド・ルース

アメリカ合衆国コネチカット州06360、ノ
ーリツチ、ロツクウエル・ストリート
165

(74)代理人 弁理士 湯浅 恭三 (外5名)

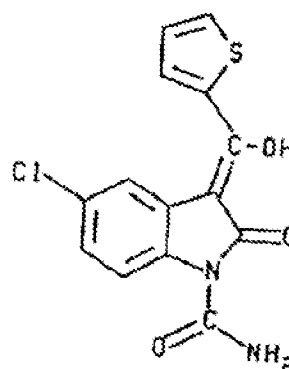
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 コレステロール低下組成物

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 炎症性関節炎にかかった哺乳動物のためのコレステロール低下組成物を提供する。

【構成】 テニダップ(図示構造式)またはその医薬として受容される塩基塩からなる、炎症性関節炎にかかった哺乳動物の総血清コレステロールを低下させるための組成物; テニダップおよびその医薬として受容される塩基塩からなる、哺乳動物の血清LDLコレステロールを低下させるための組成物; およびテニダップまたはその医薬として受容される塩基塩からなる、炎症性関節炎にかかった哺乳動物の血清トリグリセリドを低下させるための組成物。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 テニダップまたはその医薬として受容される塩基塩からなる、炎症性関節炎にかかった哺乳動物の総血清コレステロールを低下させるための組成物。

【請求項2】 炎症性関節炎の症状がリュウマチ性関節炎または骨関節炎である請求項1の組成物。

【請求項3】 テニダップのナトリウム塩からなる請求項2の組成物。

【請求項4】 テニダップまたはその医薬として受容される塩基塩からなる、炎症性関節炎にかかった哺乳動物の血清LDLコレステロールを低下させるための組成物。

【請求項5】 炎症性関節炎の症状がリュウマチ性関節炎または骨関節炎である請求項4の組成物。

【請求項6】 テニダップのナトリウム塩からなる請求項5の組成物。

【請求項7】 テニダップまたはその医薬として受容される塩基塩からなる、炎症性関節炎にかかった哺乳動物の血清トリグリセリドを低下させるための組成物。

【請求項8】 炎症性関節炎の症状がリュウマチ性関節炎または骨関節炎である請求項7の組成物。

【請求項9】 テニダップのナトリウム塩からなる請求項8の組成物。

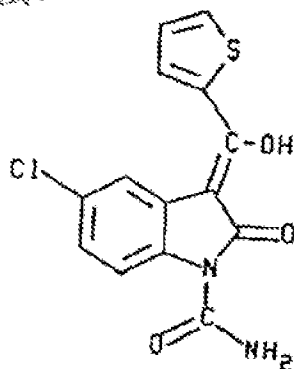
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はテニダップおよびその医薬として受容される塩基塩を使用して哺乳類の総血清コレステロール、LDLコレステロールおよびトリグリセリドを低下させるための組成物に関する。

【0002】

【従来技術】 テニダップは、5-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-3-(2-チエニルカルボニル)-インドール-1-カルボキサミドのエノール体であって、下記構造式：



によって示される。テニダップおよびその医薬として受容される塩基塩は、他の3-置換-2-オキシインドール-1-カルボキサミドとともに米国特許第4,556,672号（譲受人に譲渡されている）に開示され、

症および抗アレルギー剤として有用であるばかりでなく、シクロオキシゲナーゼ（CO）およびリポキシゲナーゼ（LO）両酵素の阻害剤であることを開示している。開示内容を本明細書において参考のため引用している。テニダップおよびその医薬として受容される塩基塩は他の特定の3-置換-2-オキシインドール-1-カルボキサミドとともに、哺乳動物におけるインターロイキン-1合成を阻害し、インターロイキン-1介在の疾患および機能障害を治療することが米国特許第4,861,794号（譲受人に譲渡されている）に開示されている。

【0003】 米国特許第4,853,409号（譲受人に譲渡されている）には、テニダップおよびその医薬として受容される塩基塩が他の特定の3-置換-2-オキシインドール-1-カルボキサミドとともに、哺乳動物におけるT細胞機能を抑制し、全身または器官特異的タイプのT細胞介在自己免疫疾患を治療することが開示されている。

【0004】 テニダップのナトリウム塩の無水の結晶形は、譲受人の名前で出願されたヨーロッパ特許出願第277,738号公報に開示されている。

【0005】 米国特許第5,008,283号（譲受人に譲渡されている）には、哺乳動物において、テニダップおよびその医薬として受容される塩基塩を用いてコラゲナーゼの活性化を阻害し、コラゲナーゼ介在障害および疾病を治療し、ミエロペルオキシダーゼの活性を阻害することが開示されている。

【0006】 米国特許第5,006,547号（譲受人に譲渡されている）には、哺乳動物において、テニダップおよびその医薬として受容される塩基塩を用いて好中球によるエラスターゼの遊離を阻害し、エラスターゼ介在機能障害および疾病を治療することが開示されている。

【0007】 アテローム硬化症、すなわち動脈の疾患は合衆国および西ヨーロッパにおけ主な死因とみなされている。アテローム硬化症および閉塞性心臓疾患への病理学的な経過はRossとGlomsetのNew England Journal of Medicine 295, 369-377 (1976) に詳細に記載されている。この経過の最も初期の段階においては頸動脈、冠状動脈および脳動脈および大動脈における“脂肪の縞”の形成が見られる。これらの障害部分は、主として平滑筋細胞内および動脈および大動脈の内膜層のマクロファージにおいて見られる脂質沈着による黄色を呈している。コレステロールおよびコレステリルエステルはほとんどこの脂質に由来する。さらに、上記脂質の縞に見られるコレステロールのほとんどは血漿から取り込まれるといわれている。そして、これらの脂質の縞は、脂質を担持し細胞外の脂質、コラーゲン、エラスチンおよび

の蓄積物からなる線維性プラークを形成させる。細胞と細胞間質は線維性栓を形成し、この栓は細胞断片およびより多くの細胞外脂質が深く沈着してしまうのを助ける。この脂質は当初は遊離であり、コレステロールエステル化される。線維性プラークはゆっくりと形成し、石灰化し壞疽化して、動脈閉塞ならびに、進行したアテローム硬化症の特徴である壁内血栓症および動脈筋瘤縮の傾向の原因である“重篤な障害”に進んでしまうらしい。

[0008]

【発明が解決すべき課題】疫学的証明によると、アテローム硬化症による心臓血管疾患（CVD）を生起せしめる第1の危険因子は高脂血症であることが確実立証された。近年、医療の指導者は、CVD予防の本質的段階として患者の血漿トリグリセリドレベル、コレステロールレベルおよび低密度リポ蛋白質コレステロールレベルを低下させることを改めて強調した。“正常”値の上限は今や以前より有意に低く認識されている。その結果、西欧人の大部分がこの因子の故にCVDの発症と進行について今や高度に危険であることがわかった。高脂血症の外に独立した危険因子を有する患者は特に高度に危険である。そのような独立した危険因子は、クルコース不耐、左心室栄養過度、高血圧、および男性であることである。したがって、一般人の高脂血症をうまく治療することは医学上非常に重要である。

【0009】高脂血症のために好ましい治療方法の第1段階は食事に関するものである。幾人かの患者においては食事のみが適当な反応を生ぜしめるが、他の多くの人々は高度の危険にあり、さらに薬理学的に治療されなければならない。したがって、高脂血症のための新薬は、CVDを発症させる高度の危険にさらされている多くの患者にとって非常に強力な恩恵である。

【0010】本発明以前、哺乳動物にデニダップおよびその塩を使用して総血清コレステロールレベルを低下させ、あるいは血清LDLコレステロールレベルを低下させ、あるいは血清トリグリセリドを低下させることについてあるいはそのような意図についての報告はなされていない。

【0011】テニダップおよびその医薬として受容される塩基塩はリュウマチ性関節炎または骨関節炎のような関節の炎症にかかっている哺乳動物の総血清コレステロールレベルを低下させることが見いだされた。さらに、テニダップおよびその医薬として受容される塩基塩はリュウマチ性関節炎または骨関節炎のような関節の炎症にかかっている哺乳動物の血清LDLコレステロールレベルを低下させることが見いだされた。。さらに、テニダップおよびその医薬として受容される塩基塩はリュウマチ性関節炎または骨関節炎のような関節の炎症にかかっている哺乳動物の血清トリグリセリドのレベルを低下さ

【0012】テニダップおよびその医薬として受容される塩基塩を使用する方法は、その有効量を哺乳動物に投与することからなる。投与は、化合物を哺乳動物に後述のように経口、非経口投与によって治療的に与えるための公知方法からなる。

【0013】テニダップおよびその医薬として受容される塩基塩およびその製造方法は米国特許第4,556,672号に記載されている。該米国特許に教示内容は本明細書において参照している。

10 100141

【課題を解決するための手段】本発明は、テニダップおよびその塩の新規用途であって、炎症性関節炎にかかった哺乳動物の総血清コレステロールを低下させるための組成物、炎症性関節炎にかかった哺乳動物の血清LDLコレステロールを低下させるための組成物、炎症性関節炎にかかった哺乳動物の血清トリグリセリドを低下させるための組成物に関する。「炎症性関節炎」なる用語は当業者に周知であるが、骨関節炎およびリュウマチ性関節炎に限定されない。本発明の範囲内には、炎症性関節炎にかかりその必要のある哺乳動物の総血清コレステロールレベルを低下させる方法、炎症性関節炎にかかりその必要のある哺乳動物の血清LDLコレステロールを低下させるための方法、炎症性関節炎にかかり、その必要のある哺乳動物の血清トリグリセリドを低下させるための方法も包含される。

【0015】米国特許第4,556,672号に開示されるように、テニダップは酸性であって、塩基塩を形成する。そのような塩基塩はすべて本発明の範囲内に包含され、上記特許によって教示されるようにして製造される。本発明の範囲内に含まれる適当な塩は有機塩および無機塩の両方であって、アンモニア、有機アミン、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ土金属水酸化物、アルカリ土金属炭酸塩、アルカリ土金属水素化物およびアルカリ土金属アルコキシドであるが、これらに限定されない。そのような塩基塩を形成する塩基の代表例は、アンモニア、n-ブピルアミン、n-ブチルアミン、アニリン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、p-トルイジン、エタノールアミン、およびグルカミンのような第1級アミン；ジエチルアミン、ジエタノールアミン、N-メチルグルカミン、N-メチルアニリン、モルフォリン、ピロリジンおよびピペリジンのような第2級アミン；トリエチルアミン、トリエタノールアミン、N,N-ジメチルアニリン、N-エチルピペリジンおよびN-メチルモルフォリンのような第3級アミン；水酸化ナトリウムのような水酸化物；ナトリウムエトキシドおよびカリウムメトキシドのようなアルコキシド；水素化カルシウムおよび水素化ナトリウムのような水素化物；および炭酸カ

好適塩はナトリウム、カリウム、アンモニウム、エタノールアミン、エタノールアミンおよびトリエタノールアミンである。特に好ましいのはナトリウム塩である。そのようなナトリウム塩の無水結晶形は、その譲受人の名前でヨーロッパ特許出願第277,738号に開示されている。その教示内容は本明細書に参考文献として記載してある。

【0016】上記化合物の半水和物および一水和物のような溶媒和物も本発明の範囲内に包含される。

【0017】本発明の方法はデニダップおよびその医薬10として受容される塩基塩を哺乳動物に投与することからなる。そのような化合物およびそれらの塩は該動物に単独あるいは、好ましくは標準的な調剤技術によって医薬組成物中の医薬として受容し得る担体あるいは希釈剤と組み合わせて投与できる。そのような投与は、経口または非経口である。ここで用いたような非経口投与は静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、経皮および局所（口腔洗浄および吸入を含むがそれらに限定されない）であるが、これらに限定されない。そのような化合物およびそれら20の塩を経口的に投与することが一般的に好ましい。

【0018】一般に、後述のおよび特許請求の範囲に記載の用途のためには、デニダップおよびその塩は1日当たり約40mg〜約120mgの経口投与量でリュウマチ性関節炎または骨関節炎のような炎症性関節炎にかかっている患者に投与するのが好ましいが、治療されている患者の体重、および／または治療の持続に応じて当然変化されよう。さらに、非経口投与のためには、デニダップおよびその塩は1日当たり約1mgないし約200mgの投与量で投与するのが好ましいが、治療されている患者の体重、および／または治療の持続に応じて当然30変化されよう。デニダップおよびその塩によって哺乳動物の総血清コレステロールレベルを低下させおよび／あるいは血清LDLコレステロールレベルを低下させおよび／あるいは血清トリグリセリドを低下させる適当な投与量はそのような化合物を処方し投与する医療従事者にとっては容易に決定されよう。リュウマチ性関節炎または骨関節炎にかかった患者の総血清コレステロールレベルを低下させおよび／あるいは血清LDLコレステロールレベルを低下させる好適経口投与量は約80mg/日である。さらに、リュウマチ性関節炎また骨関節炎にか40かった患者へ80mg/日の経口投与して得られたデータは血清トリグリセリドをなんら低下させなかった。これは、試料採取の時間と摂食の時間とが近かったというような他の因子に帰因するものと信じられている。特に、40mgないし120mg/日の経口投与量によって血清トリグリセリドのレベルが低下する。リュウマチ性関節炎または骨関節炎にかかった患者の血清トリグリセリドを低下させる好適経口投与量は約120mg/日である。しかし、治療される哺乳動物の種および上記薬

された医薬組成物およびそのような投与が行われる時間と間隔に依存してさらに変化させることもできる。いくつかの場合、上記範囲の下限以下の投与量がむしろ適当であるが、他の場合さらにもっと高い投与量を使用しても何ら有害な好ましくない副作用を生ぜしめないが。ただし、そのような高い投与量範囲まずいくつかの少ない投与量に分割されて一日と通して投与されよう。

【0019】経口投与のために、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよびリン酸二カルシウムのような賦形剤ならびに、でんぷん、好ましくは馬鈴薯またはタピオカでんぷん、アルギン酸および特定の複合ケイ酸塩のような種々の崩壊剤をポリビニルピロリドン、シュークロース、ゼラチンおよびアラビアガムのような結合剤とともに含む錠剤を使用できる。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよび雲母のような滑剤は錠剤化のためにしばしば非常に有用である。同様の固体組成物を軟質弾性および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤としても使用できる；これに関連して好適材料は、限定ではなく例示のために列挙すると、乳糖ならびに高分子ポリエチレングリコール類である。経口投与のために水性懸濁液および／またはエリキシルが望ましい場合、必須活性成分を、種々の甘味剤または付香剤、着色剤または色素および、所望なら、乳化剤および／または懸濁化剤を水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよびその種々の組み合わせのような希釈剤と一緒にできる。

【0020】デニダップまたはその医薬として受容される塩基塩の一般的に好ましい投与経路は経口であるが、これらの化合物は非経口的にも投与できる。

【0021】非経口投与のためには、デニダップまたはその塩のごま油または落花生油または水性プロピレングリコール中溶液ならびに相当する上述の水溶性塩基塩の滅菌水溶液を使用できる。そのような水溶液はもし必要なら適当な緩衝液を加え、液体希釈剤は十分な生理塩水またはグルコースで等張にしなければならない。これらの特定の水溶液は静脈内、筋肉内および皮下注射の目的に特に適している。このように、使用された滅菌水性媒体は当業者に周知の標準的技術によって容易に得られる。たとえば、蒸留水を通常どおり液体希釈剤として使用し、最終製剤を焼結ガラスフィルターまたは珪藻土または釉薬をかけていない磁器製フィルターのような適当な細菌フィルターに通す。このタイプの好適フィルターはベルクフェルド、チャンパーランドおよびアスベスト・ディスクーメタル・ザイツフィルターであって、上記液体は滅菌容器の中へ吸引ポンプによって吸引される。これらの注射用溶液の製造中必要な処理を行って最終製剤が滅菌状態で得られるようにする。経皮投与のためには、特定の化合物の剤形は、たとえば、溶液、ローション、軟膏、クリーム、ゲル、座薬、放出速度限定徐放性製剤およびそのための装置である。そのような製剤

は特定化合物からなり、エタノール、水、浸透促進剤、およびゲル生成物質、鉱油、乳化剤、ベンジルアルコールなどのような不活性担体である。

【0022】特定の経皮浸透強化組成物は、本出願人の名前で出願されたヨーロッパ特許出願第271,983*

*号およびヨーロッパ特許出願第331,382号に開示されている。これらの出願の開示内容は本明細書に参考として記載されている。局所投与のためには、特定の化合物の剤形はたとえば、溶液、ローション、軟膏、クリームおよびゲルであるが、これらに限定されない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ³ C07D 333:00)	識別記号	庁内整理番号	F 1	技術表示箇所
--	------	--------	-----	--------

(72)発明者 ナイテイー・ティン
アメリカ合衆国コネチカット州06339, レ
ッドヤード, スパイサー・ヒル・ロード
198